

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Marko Krklec**

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Marko Krklec**

**SINTEZA BIOLOŠKI AKTIVNIH KONJUGATA  
CIJANO-SUPSTITUIRANIH HETEROCIKLA I 1,2,3-TRIAZOLA**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Silvana Raić Malić

Članovi povjerenstva:

1. Prof. dr. sc. Silvana Raić Malić

2. Dr. sc. Andrijana Meščić

3. Dr. sc. Lidija Furač

Zagreb, rujan 2016.

*Zahvaljujem mentorici dr. sc. Silvani Raić Malić, red .prof., na predloženoj temi i pomoći pri izradi ovog rada. Posebno zahvaljujem Silviji Maračić, dipl. ing., na stručnom vodstvu, edukaciji, susretljivosti te brojnim korisnim savjetima bez kojih izrada i pisanje ovog završnog rada ne bi bila moguća. Zahvaljujem svim članovima Zavoda za organsku kemiju, Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije, na ugodnom radnom okruženju.*

## SAŽETAK

Cilj rada bio je sintetizirati nove konjugate aromatskih nitrila i odabranih heterocikla (derivata kumarina, kromona, kinolina, indola, benzotiazola) povezanih 1,2,3-triazolnom poveznicom kako bi se dobili novi spojevi s boljim farmakološkim svojstvima. Triazolni prsten uveden je 1,3-dipolarnom cikloadicijom kataliziranom bakrom 4-azidobenzonitrila i odgovarajućeg termalnog alkina.

Strukture novopriređenih spojeva potvrđene su spektroskopijom  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR i rendgenskom strukturnom analizom.

Ključne riječi: 1,2,3-triazoli, „klik“ kemija, heterocikli, molekulska hibridizacija

## SUMMARY

Aim of this work was to synthesize novel conjugates of aromatic nitriles and selected heterocycles (derivatives of coumarin, chromone, quinoline, indole, benzothiazole) linked *via* 1,2,3-triazole spacer to obtain new compounds with improved pharmacological properties. The triazole ring is introduced by copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC) of 4-azidobenzonitrile and appropriate terminal alkynes.

The structures of compounds have been confirmed by  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy and X-ray crystallographic analysis.

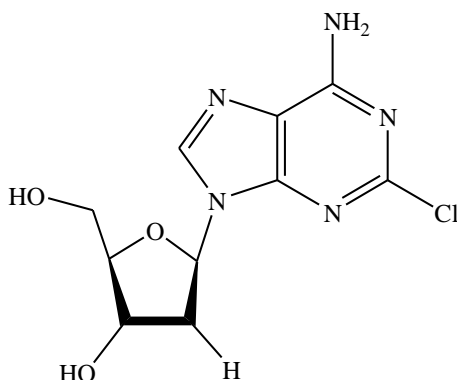
Keywords: 1,2,3-triazoles, „click“ chemistry, heterocycles, molecular hybridization

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. OPĆI DIO .....	4
2.1. Kumarini .....	5
2.2. Kromoni .....	6
2.3. Kinolini .....	6
2.4. Indoli .....	8
2.5. Benzotiazoli .....	9
2.6. „Klik“ kemija.....	10
2.6.1. Triazoli .....	11
2.6.2. Huisgenova cikloadicija .....	12
2.6.3. Mehanizam katalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije .....	14
3. EKSPERIMENTALNI DIO .....	16
3.1 Opće napomene.....	17
3.2. Priprava spojeva.....	17
3.2.1. Sinteza alkinilnih derivata benzonitrila, kumarina, kinolina, indola i benzotiazola (1–10).....	17
3.2.2. Sinteza azido prekursora .....	20
3.2.3. Priprava 1,2,3-triazolnih derivata (12–21) .....	21
3.3. Pregled sintetiziranih spojeva .....	24
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	27
4.1. Sinteza spojeva .....	28
4.2. Analiza $^1\text{H}$ - i $^{13}\text{C}$ -NMR spektara .....	30
4.3. Kristalogrfska struktura spoja 7 .....	35
5. ZAKLJUČCI .....	37
6. LITERATURA .....	39
7. ŽIVOTOPIS .....	42

## **1. UVOD**

Na mnoge načine želimo poboljšati kvalitetu života, a jedan od tih načina je i borba protiv zloćudnih bolesti koje nam danas uvelike skraćuju životni vijek. Rak je, prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, uzročnik oko 25% smrti u razvijenim zemljama i približno 15% u svjetskim razmjerima. Stoga je karcinom jedan od glavnih zdravstvenih problema današnjice.<sup>1</sup> Među najsmrtonosnije oblike raka ubrajaju se rak jetre, želuca, debelog crijeva, dojke i jednjaka. Mnoge kancerogene tvari uzrokuju abnormalan rast stanica i mogu izazvati nastanak nakupina stanica, koje jednim imenom zovemo tumor. Tvari koje uništavaju zloćudne stanice zaustavljajući njihov rast i diobu nazivaju se citostatici, a njihov glavni problem je neselektivnost, odnosno, oni ne uništavaju samo zloćudne stanice, već i one zdrave. Među prvim korištenim onkološkim lijekovima su nukleozidni analozi te se i danas mnogobrojni nalaze u širokoj primjeni kao kemoterapijski agensi zbog dobre terapijske primjene. Neki od njih su: kladribin, klorarabin, capecitabin, citarabin, fludarabin, gemcitabin, decitabin i floksuridin.<sup>2</sup>



**Slika 1.** Struktura kladribina

Nadalje, sve se češće susrećemo s bolestima koje uzrokuju napadi bakterija na ljudski organizam. Protiv bakterija se borimo antibiotskim lijekovima koji mogu potpuno uništiti bakterije, baktericidno djelovanje, ili zaustaviti njihov rast ili razmnožavanje, bakteriostatsko djelovanje. Antibiotici se upotrebljavaju posljednjih 70-ak godina i potreba za njima svakim je danom sve veća. Veliki problem poznatim antibioticima stvara izvrsno razvijen mehanizam genetske prilagodbe bakterija prilikom upotrebe antibiotika te dolazi do rezistencije, posebice stafilokoka, enterokoka, ali i drugih.<sup>3</sup>

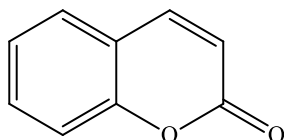


Brojna istraživanja dokazuju da se spojevi s mnogo efikasnijim antibakterijskim djelovanjem mogu dobiti spajanjem dvaju ili više biološki aktivnih heterocikala, odnosno hibridizacijom. Jedan od načina dobivanja novih farmaceutski aktivnih komponenti je i hibridizacija manjih molekula u veće kovalentnim povezivanjem dvaju ili više različitih struktura, aktivnih komponenti ili farmakofora.<sup>4,5</sup> Primjer je benzotiazol–1,2,3-triazol–kumarin hibrid koji je pokazao snažno djelovanje, poput referentnog antibiotika azitromicina, protiv Gram-negativne bakterije *Moraxella catarrhalis*.<sup>6</sup>

## **2. OPĆI DIO**

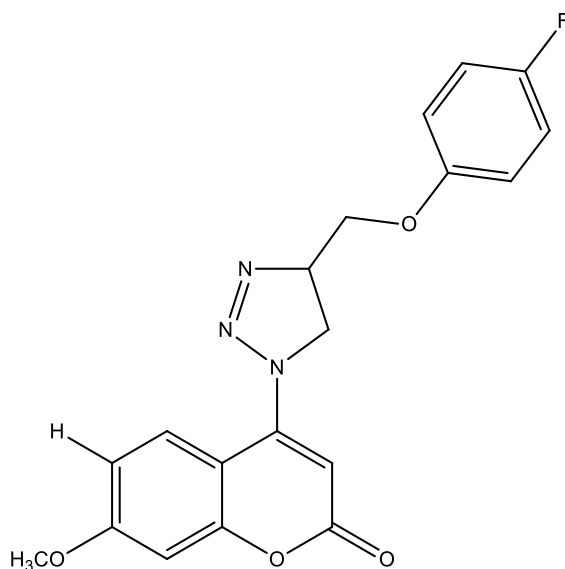
## 2.1. KUMARINI

Kumarin, heterociklički spojevi koji u svojoj strukturi sadrže kisikove atome, i njegovi derivati privukli su veliku pozornost zbog svojih iznimnih bioloških aktivnosti kao što su antibakterijska, antiviralna, antifungalna, antituberkularna, antimalarijska, antikoagulantna, protuupalna, antitumorska i antioksidativna svojstva. Zbog ovih svojstava, veliki su naponi uloženi u istraživanje separacije i pročišćavanja kumarina dobivenih iz prirodnih izvora kao i na istraživanje sinteze kumarina i njegovih derivata kao potencijalnog lijeka. Nadalje, neki derivati kumarina, kao što su varfarin, acenokumarol, armilarisin A, himekromon i karbokromon, odobreni su za terapijske svrhe. Važno je napomenuti da sve veći broj kumarinskih derivata pokazuje veliki potencijal u liječenju raznih vrsta bolesti.<sup>7</sup>



**Slika 2.** Kumarin

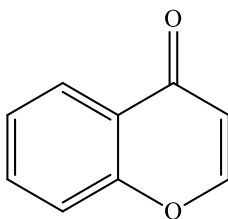
Primjer spoja s antitumorskim djelovanjem koji u svojoj strukturi ima kumarin i triazolni prsten je 4-{4-[(4-fluorfenoksi)metil]-1,2,3-triazolil}-7-metoksikumarin prikazan na slici 3.<sup>8</sup>



**Slika 3.** Derivat kumarina s antitumorskim djelovanjem<sup>8</sup>

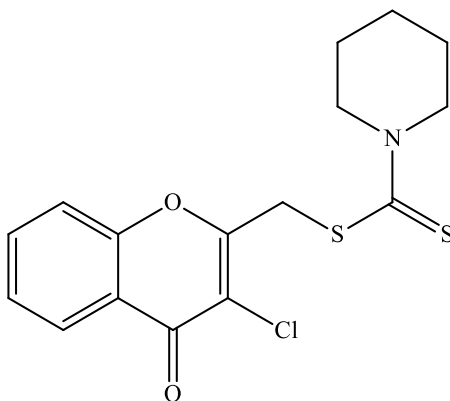
## 2.2. KROMONI

Kromon i njegovi derivati široko su rasprostranjeni spojevi te ih nalazimo u prirodi, posebice u biljnom svijetu. Također su, kao i kumarini, heterociklički spojevi sa kisikom. Spojevi koji sadrže strukturu kromona, sve se češće spominju zbog svojih bioloških i fizioloških svojstava. Oni djeluju kao antiepileptici, antimikrobakterijske, antifugalne i antimikrobne tvari.<sup>9</sup>



**Slika 4.** Kromon

Na slici 5 prikazan je (3-klor-4-okso-4*H*-kromon-2-il)metil piperidin-1-karbotioat koji posjeduje antitumorsko djelovanje.<sup>10</sup>



**Slika 5.** Derivat kromona sa antitumorskim djelovanjem <sup>10</sup>

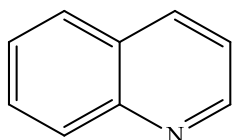
## 2.3. KINOLINI

Pojavom kamptotecina, citotoksičnog kinolinskog alkaloida koji inhibira DNK enzim topoizomerazu I, dolazi do nove dimenzije u razvoju lijekova protiv karcinoma.

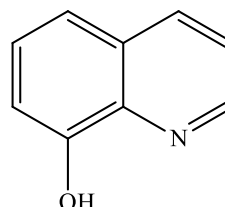
Derivati kinolina imaju važnu ulogu u dizajniranju i razvoju lijekova te pokazuju odlične rezultate kod inhibiranja rasta stanica, poremećaja migracije stanica te kod inhibicije angiogeneze, odnosno procesa stvaranja krvnih žila, o kojem ovisi tumorski rast i metastaziranje.<sup>11</sup>

Kinolin, sam za sebe, nema mnogo primjena, međutim njegovi derivati su vrlo korisni u različitim primjenama, uključujući i lijekove. Derivati kinolina su antimalarici (kinin, kinidin, klorokin, meflokin, primakin itd.), antibiotici (gatifloksacin, ciprofloksacin, sparfloksacin itd.), antihelmatici (oksamnikvin), lokalni anestetici (dubikain), antiasmatici (monotelukast), antipsihotici (aripiprazol, brekspiprazol itd.), kardiotonici (vesnarinon), posjeduju antivirusna i antifungalna te antiglaukomska svojstva.<sup>12</sup>

Općenito, heterociklički spojevi koji sadrže dušikov atom, vrlo su važni u dizajniranju lijekova. Tako se primjerice derivatima 8-hidroksikinolina daje velika važnost zbog njihovog širokog spektra bioloških aktivnosti. Oni posjeduju citotoksična, antifungalna i antibakterijska svojstva te inhibiraju HIV integrazu, odnosno enzim koji „sakriva“ HIV DNA između DNA molekula stanice domaćina.<sup>13</sup>

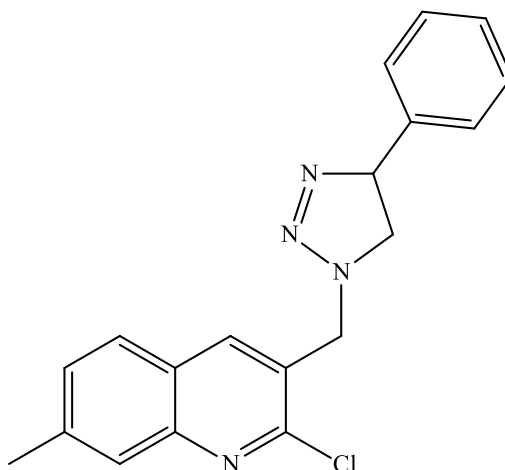


**Slika 6.** Kinolin



**Slika 7.** 8-hidroksikinolin

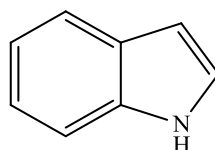
Spoj prikazan na slici 8, konjugat kinolina i 1,2,3-triazola, pokazuje bakteriostatsko djelovanje slično steptomicinu te djeluje protiv slijedećih bakterija: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* i *Candida albicans*.<sup>14</sup>



**Slika 8.** 2-Klor-7-metil-3-[(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil]kinolin<sup>14</sup>

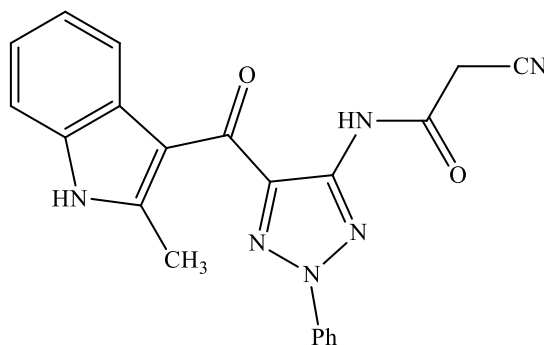
## 2.4. INDOLI

Još jedan heterociklički spoj s dušikom je i indol. On je važna osnova mnogih prirodnih i sintetičkih proizvoda te se vrlo često koristi upravo u medicinskoj kemiji. Indolni derivati su spojevi sa širokim rasponom bioloških aktivnosti. Tako se primjerice koriste kao antidijabetici, zatim posjeduju antimikrobna i protuupalna svojstva, a koriste se i kao antikancerogena sredstva.<sup>15</sup>



**Slika 9.** Indol

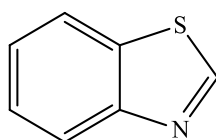
Primjer spoja koji u svojoj strukturi sadrži indolni i triazolni prsten je 2-cijano-*N*-[2-metil-1*H*-indol-3-karbonil)-2-fenil-2*H*-1,2,3-triazol-4-il]acetamid prikazan na slici 10. Navedeni spoj pokazao je snažna antimikrobna svojstva protiv Gram negativne bakterije *Echerihia coli*, Gram pozitivnih bakterija *Bacillus subtilis* i *Staphylococcus aureus*, te gljivice *Candida albicans*.<sup>16</sup>



**Slika 10.** Derivat indola s antimikrobnim djelovanjem <sup>16</sup>

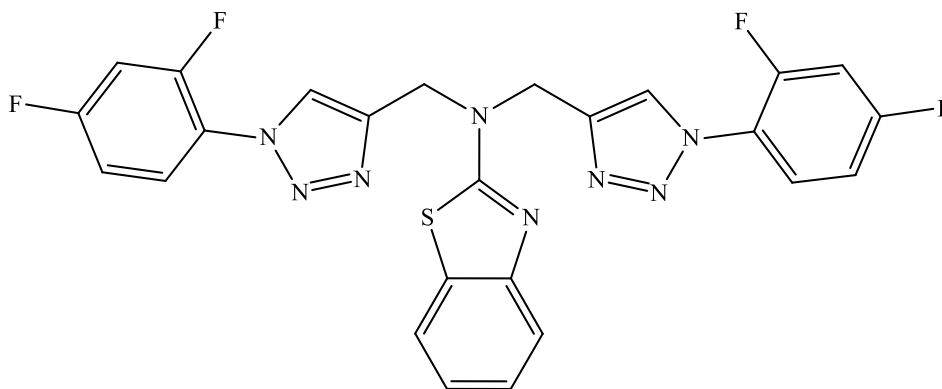
## 2.5. BENZOTIAZOLI

Dokumentirano je da derivati benzotiazola imaju široku primjenu kod neinvazivne dijagnostičke metode za otkrivanje Alzheimerove bolesti, koriste se kao antituberkulotici, antimalarici, antihelminetici te posjeduju antidijabetičko djelovanje.<sup>17</sup> Neki derivati pokazali su velik potencijal kao dijagnostička sredstva kod neurodegenerativnih bolesti, kao što su već spomenuta te Parkinsonova bolesti, vezivanjem amiloida, odnosno nakupina savijenih ili pogrešno posloženih proteina koji se često razvijaju u mozgovima ljudi koji boluju od neurodegenerativnih bolesti.<sup>18</sup>



**Slika 11.** Benzotriazol

Na slici 12 prikazan je benzotriazol-2-il-bis-[1-(2,4-difluoro-pentil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-ilmetil]-amin, spoj koji je pokazao dobra antibakterijska svojstva prema Gram pozitivnim bakterijama (*Staphylococcus aureus* i *Enterococcus faecalis*) i Gram negativnim bakterijama (*Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella boydii*).<sup>17</sup>



**Slika 12.** Biološki aktivan spoj koji u svojoj strukturi sadrži benzotiazolni i triazolni prsten<sup>17</sup>

## 2.6. „KLIK“ KEMIJA

Američki znanstvenici Kolb, Finn i Sharpless su 2001. godine objavili rad koji je doveo do revolucije u organskoj kemiji. Riječ je o načinu sinteze heterocikličkih prstena na novi i brži način, s odmakom od starog načina sinteze. Danas to poznajemo pod nazivom „klik“ kemija.<sup>19</sup>

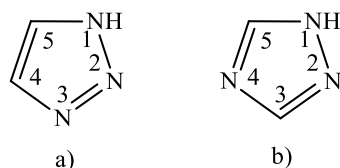
Pod pojmom „klik“ kemije podrazumijevamo skupinu moćnih, vrlo pouzdanih i selektivnih reakcija kojima dobivamo veće jedinice iz onih manjih, stvaranjem veze ugljik-heteroatom. Općenito, reakcija mora biti širokog opsega, mora dati visoke doprinose neovisno o polaznim supstancama, nusprodukti se moraju lako ukloniti, bez upotrebe kromatografskih postupaka, te moraju biti stereospecifične, ali ne nužno i enantioselektivne. Nusprodukti se moraju moći ukloniti nekom nekromatografskom metodom, kao što su kristalizacija ili destilacija. Dobiveni produkt treba biti stabilan u fiziološkim uvjetima, što, između ostalog, podrazumijeva temperaturu od 20-40 °C, atmosferski tlak i pH od 6-8. Neke reakcije koje zadovoljavaju ove uvjete su: cikloadicije nezasićenih spojeva (posebice 1,3-dipolarna cikloadicija), Diels-Alderove reakcije, nukleofilne supstitucije (npr. reakcije epoksida), adicije na C-C višestruke veze (epoksidiranje, dehidroksiliranje, Michaelova adicija). Uz sve navedeno, potrebni su lako dostupni početni reagensi te korištenje takozvanih „zelenih“ otapala, tj. otapala koja ne zagađuju okoliš.<sup>19-22</sup>



Sumiranjem svih saznanja i uvjeta dobivamo krilaticu „klik“ kemije koja glasi: „Sva istraživanja moraju biti ograničena na molekule koje se lako sintetiziraju.“.<sup>21</sup>

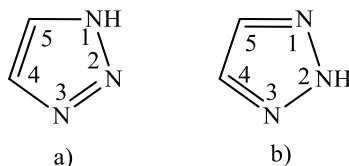
### 2.6.1. TRIAZOLI

Općenito, triazol je peteročlani heterociklički aromatski prsten koji sadrži tri dušikova atoma. Javlja se u dvije izomerne strukture, 1, 2, 3-triazol i 1, 2, 4-triazol (slika 13.). Iako triazoli nisu pronađeni u prirodi, istraživanja pokazuju mogućnost njihove široke primjene. Primjenjuju se u industriji kao boje i bjelila za vlakna, kao inhibitori korozije za mnoge metale i legure, i kao agrokemikalije u obliku herbicida, fungicida te antibakterijskih preparata.<sup>23</sup> Supstitucija na prstenu 1, 2, 3-triazola moguća je na položajima 1, 4 i 5.



**Slika 13.** 1, 2, 3-triazol (a) i 1, 2, 4-triazol (b)

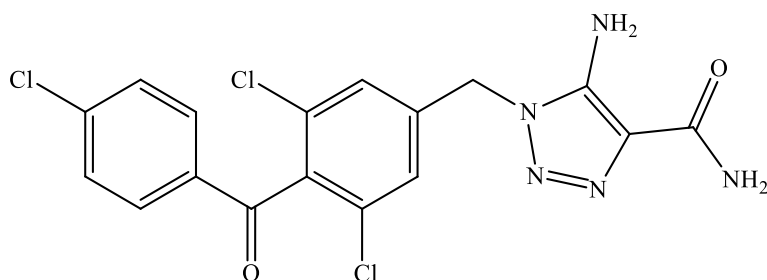
Na slici 14 prikazani su tautomerni oblici, s mogućim položajima vodika na dušikovim atomima.



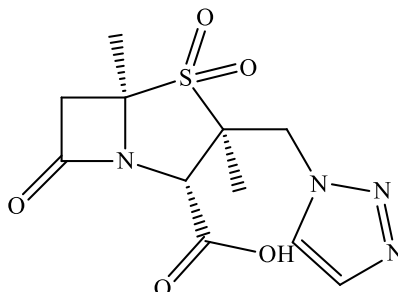
**Slika 14.** Tautomerni oblici 1H- 1, 2, 3.triazola (a) i 2H- 1, 2, 3-triazola (b)

Veliki broj različitih bioaktivnih molekula posjeduje u svojoj strukturi 1, 2, 3-triazolni prsten. Ti spojevi posjeduju antifungalna, antibakterijska, antialergijska,

antiinflamatorna svojstva, te su lijekovi protiv tuberkuloze i HIV-a. Neki od lijekova koji se trenutno nalaze na tržištu, a sadrže triazolni prsten u svojoj strukturi jesu: tazobaktam, cefatrizin i karboksiamidotriazol.<sup>24</sup> Karboksiamidotriazol (CAI), čija je struktura prikazana na slici 15, posjeduje antitumorsko djelovanje te se koristi u liječenju tumora kao što su rak prostate i dojke.  $\beta$ -laktamski antibiotik tazobaktam, čija je struktura prikazana na slici 16, je inhibitor bakterijskog enzima betalaktamaze te cefalosporin cefatrizin koji pokazuje izvrsnu aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija, te inhibira bakterije *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus mirabilis*.



**Slika 15.** Karboksiamidotriazol (CAI)



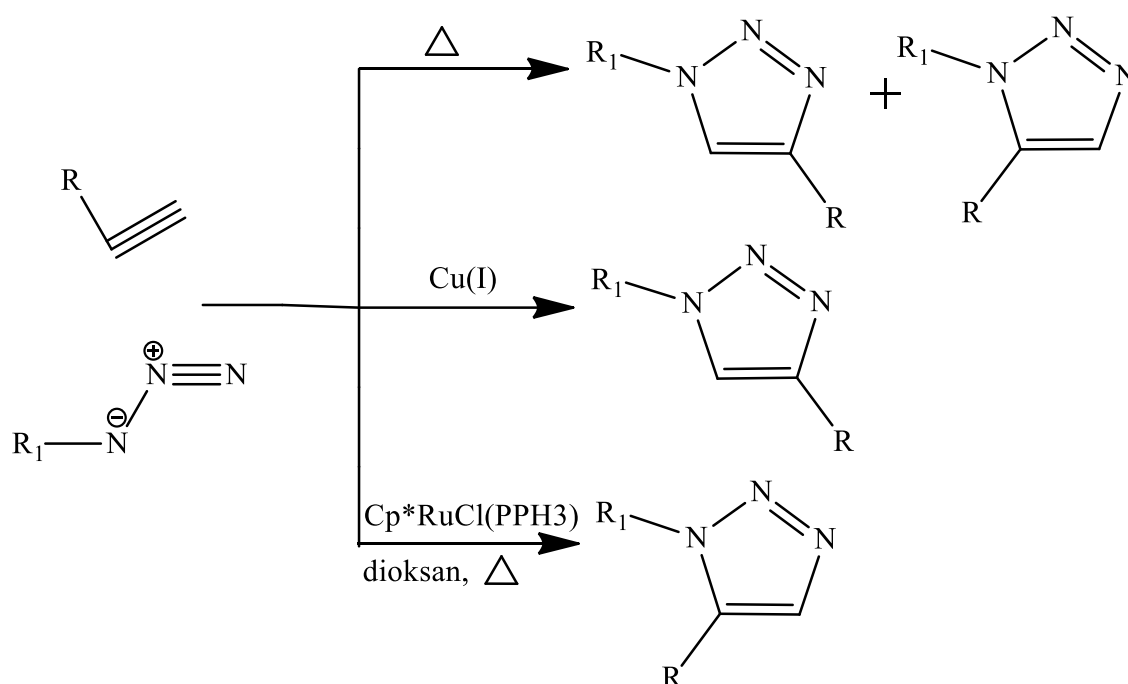
**Slika 16.** Tazobaktam

Supstituirani 1,2,3-triazoli dobivaju se Huisgenovom 1,3-dipolarnom cikloadicijom, koja u prisustvu Cu ili Ru kao katalizatora ispunjava kriterije „klik“ kemije.

### 2.6.2. HUISGENOVA CIKLOADICIJA

Huisgenova cikloadicija je reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije između azida i terminalnog alkina bez katalizatora. Prvi ju je izveo njemački kemičar R. Huisgen 1963.

godine. On je zagrijavanjem alkina i azida izolirao dva produkta 1,4 i 1,5-disupstituirani triazolni prsten u približnom omjera 1:1<sup>25</sup>, no problem je je bio u tome što je reakcija vrlo spora, zahtjeva visoku temperaturu ili visok tlak te nije u potpunosti u skladu s načelima „klik“ kemije. Tome su doskočili danski kemičar Meldali i američki znanstvenik Sharpless, koji su istovremeno otkrili da 1,3-dipolarna cikloadicija Cu(I) katalizirana daje samo 1,4-regioizomer.<sup>26</sup> (Shema 1.)



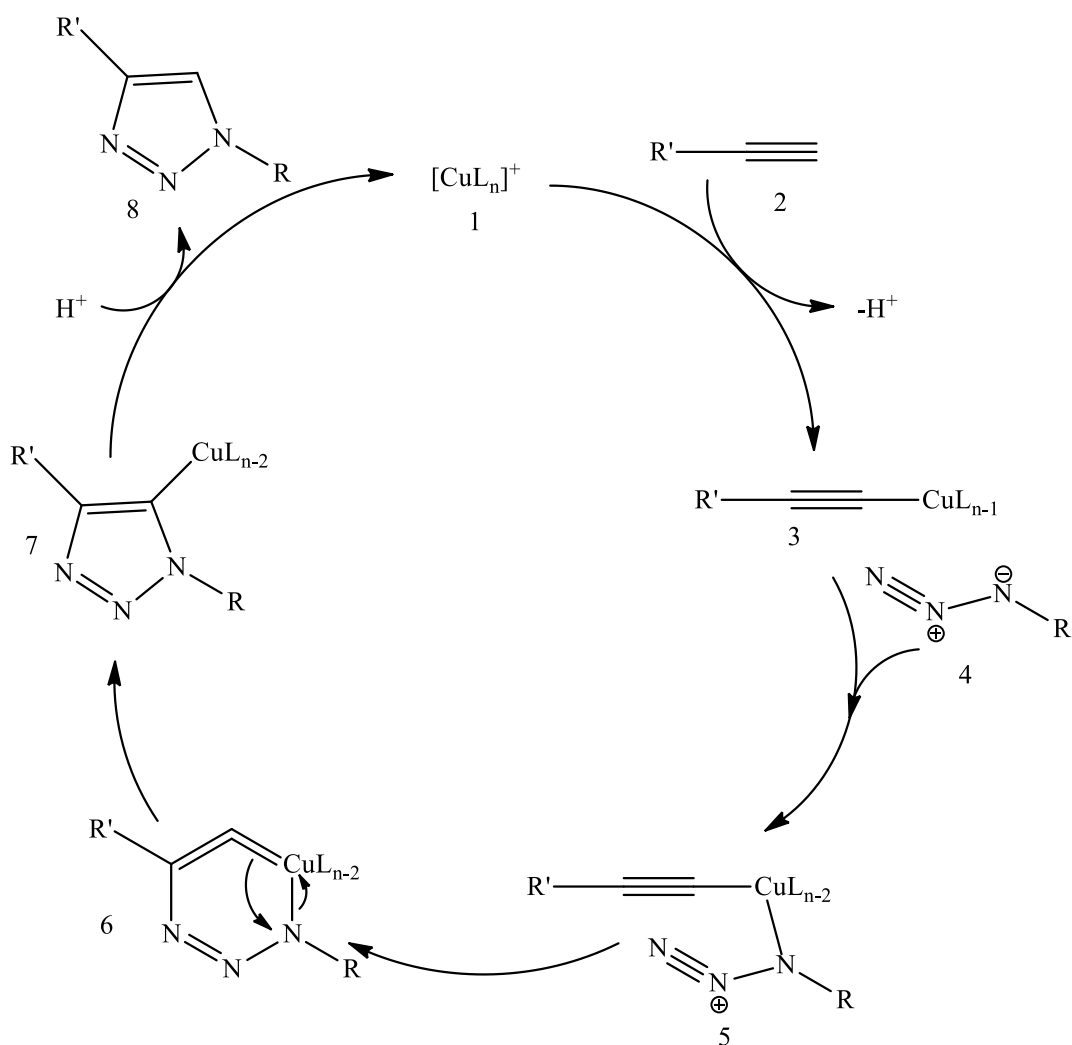
**Shema 1.** Produkti katalizirane i nekatalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije

Azid-alkin cikloadicija katalizirana bakrom (CuAAC) je regioselektivna, kemoselektivna i može se provoditi u vodenom mediju na sobnoj temperaturi čime zadovoljava kriterije „klik“ kemije. Kao katalizatori se mogu koristiti bakrene soli, primjerice CuI ili CuBr. Također, mogu se koristiti i Cu(II) soli (najčešće bakrov sulfat ili bakrov-(II)-acetat) kao izvor Cu(II), koji se *in situ* prevodi u Cu(I) pomoću redukcijskog sredstva kao što je natrijev askorbat ili obična bakrena žica. U zadnjih nekoliko godina objavljene su stotina članaka koji opisuju sintetske mogućnosti reakcije CuAAC u bioznanostima. Prednosti ove reakcije opisane su u detalje, a koristi se u sintezi lijekova, biokemiji, sintezi biokonjugata, genskoj terapiji, bioseparaciji i dijagnostici. Jedna od glavnih prednosti je to što je reakcija CuAAC vrlo kemoselektivna reakcija i može se

koristiti za modifikiranje visoko funkcionalnih biomolekula kao što su polipetidi, nukleinske kiseline ili polisaharidi.<sup>27</sup>

### 2.6.3. MEHANIZAM KATALIZIRANE 1,3-DIPOLARNE CIKLOADICIJE

Katalizirana 1,3-dipolarna cikloadicija, odnosno CuAAC, odvija se od  $10^7$  do  $10^8$  puta brže od nekatalizirane 1,3-dipolarne cikloadicije. Može se provesti u širokom rasponu temperatura i pH vrijednosti te u raznim otapalima. Nekromatografskim metodama se izolira čisti produkt.<sup>28</sup> Funkcija Cu(I) katalizatora je da smanjuje energiju aktivacije reaktanata čime dovodi do bržeg odvijanja kemijske reakcije.



**Shema 2.** Pretpostavljeni mehanizam CuAAC reakcije

Shema 2 prikazuje pretpostavljeni mehanizam CuAAC reakcije koji započinje koordinacijom terminalnog alkina na Cu(I) prilikom čega dolazi do izdvajanja liganda. U ovom stupnju dobijemo bakrov acetilid (**3**). U idućem stupnju, dolazi do zamjene jednog liganda s azidom, pri čemu bakrov kompleks veže dušik vezan na supstituent R. U ovom stupnju dolazi do formiranja intermedijera **5**. Nakon toga dolazi do napada terminalnog dušika u intermedijeru **5** na C2 atom acetilida te nastaje šesteročlani Cu(III) kompleks **6**. Iz tog neobičnog šesteročlanog Cu (III) kompleksa nastaje, u idućem koraku, peteročlana spoj **7**, koja proteolizom na kraju daje željeni produkt, odnosno 1,2,3-triazolni prsten.<sup>29</sup>

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1 OPĆE NAPOMENE

Sva otapala su sušena/pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3 Å. Za tankoslojnu kromatografiju (TLC) korištene su ploče 60F-254 prevučene slojem silikagela *Merck*, a za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu (*Fluka*, 0,063-0,2 mm). Staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije, a kao eluens je korištena odgovarajuća smjesa CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH te n-heksan/etil-acetat.

Točke tališta sintetiziranih spojeva određene su na instrumentu Kofler (Reichert, Wien) i nisu korigirane.

Spektri <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR snimljeni su na spektrometru Bruker 300 i 600 MHz. Svi uzorci su otopljeni u DMSO-*d*<sub>6</sub> i mjereni pri 298 K. Kemijski pomaci (δ) u <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektrima izraženi su u ppm u odnosu prema signalu tetrametilsilana na δ 0,0 ppm za <sup>1</sup>H i prema signalu DMSO δ39.50 ppm za <sup>13</sup>C. Pojedine rezonancije su pridružene na temelju kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i H-H konstante sprege.

### 3.2. PRIPRAVA SPOJEVA

#### 3.2.1. SINTEZA ALKINILNIH DERIVATA BENZONITRILA, KUMARINA, KINOLINA, INDOLA I BENZOTIAZOLA (1–10)

##### 4-[(prop-2-*inil*)amino]benzonitril (1)

4-Aminobenzonitril (600,0 mg; 5,08 mmol) otopljen je u DMF-u (6,0 mL), te je dodan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 eq). Nakon pola sata miješanja na sobnoj temperaturi dodan je propargil-bromid (0,7 mL; 5,08 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijana na 80 °C. Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz n-heksan:etil-acetat = 1:1 kao eluens. Dobiven je bijeli prah spoja **1** (273,00 mg; 34,5 %). T<sub>i</sub> = 70–72 °C.

**4-(prop-2-iniloksi)benzonitril (2)**

4-Cijanofenol (1,00 g; 8,40 mmol) je otopljen u acetonu (40,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (1,1 mL; 8,40 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz n-heksan:etil-acetat = 3:1 kao eluens. Dobiven je bijeli prah spoja **2** (816,0 mg; 61,9 %).  $T_f = 124\text{--}125\text{ }^\circ\text{C}$ .

**4-(prop-2-iniloksi)-4a,8a-dihidro-2H-kromon-2-on (3)**

4-Hidroksikumarin (1,00 g; 6,16 mmol) otopljen je u acetonu (37,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,8 mL; 6,16 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz petrol-eter:etil-acetat = 6:4 kao eluens. Dobiven je bijeli kristalinični prah spoja **3** (220,00 mg; 17,9 %).  $T_f = 129\text{--}135\text{ }^\circ\text{C}$ .

**7-(prop-2-iniloksi)-4a,8a-dihidro-4H-kromen-2-on (4)**

7-Hidroksikumarina (1,00 g; 6,16 mmol) je otopljen u acetonu (37 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,8 mL; 6,16 provjeriti mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz petrol-eter:etil-acetat = 6:4 kao eluens. Dobiven je bijeli kristalinični prah spoja **3** (894,00 mg; 72,6 %).  $T_f = 123\text{--}125\text{ }^\circ\text{C}$ .

**7-(prop-2-iniloksi)-4a,8a-dihidro-2H-kromen-4-on (5)**

7-Hidroksi-4-kromon (400,0 mg; 2,46 mmol) otopljen je u acetonu (14,8 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,3 mL; 2,46 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen



kromatografijom na koloni uz n-heksan:etil-acetat = 3:1 kao eluens. Dobiven je roskasti kristalinični prah spoja **5** (337,0 mg; 68,5 %).  $T_f$  = 155–156 °C.

### **2-cijano-8-(prop-2-iniloksi)-kinolin (6)**

8-Hidroksikinolin-2-karbonitril (500,0 mg; 2,94 mmol) otopljen je u acetonu (17,7 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,4 mL; 2,94 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz petrol-eter:etil-acetat = 6:4 kao eluens. Dobiven je bijeli prah spoja **6** (498,0 mg; 81,4 %).  $T_f$  = 144–147 °C.

### **8-[(prop-2-inil)amino]kinolin (7)**

8-Aminokinolin (500,0 mg; 3,46 mmol) otopljen je u DMF-u (10,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (0,36 eq). Nakon pola sata miješanja na sobnoj temperaturi, dodan je propargil-bromid (0,5 mL; 3,46 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijana na 80 °C. Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz n-heksan:etil-acetat = 4:1 kao eluens. Dobiven je bijeli prah spoja **7** (135,0 mg; 21,4 %).

### **8-(prop-2-iniloksi)-kinolin (8)** <sup>30</sup>

8-Hidroksikinolin (1,00 g; 6,90 mmol) otopljen je u acetonu (20,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,45 mL; 3,45 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz etil-acetat:petrol-eter = 4:6 kao eluens. Dobiveno je smeđe ulje spoja **8** (1,05 g; 83,0 %).

### 5-cijano-1-[(prop-2-inil)amino]-1*H*-indol (**9**)

5-Cijanoindol (1,00 g; 7,03 mmol) otopljen je u DMF-u (20,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (0,36 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na 80 °C. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,9 mL; 7,03 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz n-heksan:etil-acetat = 4:1 kao eluens. Dobiven je roskasti prah spoja **7** (900,0 mg; 71,1 %).  $T_f = 107\text{--}109\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 2-cijano-5-(prop-2-iniloksi)-benzotiazol (**10**)

2-Cijano-6-hidoksibenzotiazol (350,0 mg; 1,99 mmol) otopljen je u acetonu (12,0 mL) te je dodan  $K_2CO_3$  (6 eq). Reakcijska smjesa je zagrijana na temperaturu refluksa. Nakon pola sata dodan je propargil-bromid (0,3 mL; 1,99 mmol). Nakon 24 sata, reakcijska smjesa je profiltrirana i otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz diklormetan kao eluens. Dobiven je žuti prah spoja **10** (302,0 mg; 70,9 %).  $T_f = 155\text{--}157\text{ }^\circ\text{C}$ .

## 3.2.2. SINTEZA 4-AZIDOBENZONITRILA

### 4-azidobenzonitril (**11**)<sup>31</sup>

4-Aminobenzonitril (3,00g; 25,41 mmol) otopljen je u acetonitrilu (101,6 mL). Smjesa je ohlađena u ledenoj kupelji do temperature od 0 °C. Nakon toga dodan je *tert*-butil-nitrit (5,00 mL) te uz dokapavanje trimetilsilil azid (4,3 mL; 0,03 mol). Reakcija se odvija dva sata na sobnoj temperaturi. Po završetku, otapalo je upareno pri sniženom tlaku. Ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz eluens n-heksan:etil-acetat = 5:1. Dobiveni su žuti kristali spoja **11** (3,27g; 89,3%).  $T_f = 66\text{--}67\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 3.2.3. PRIPRAVA 1,2,3-TRIAZOLNIH DERIVATA (12–21)

**Metoda A:** 4-azidobenzonitril i odgovarajući terminalni alkin (**1–10**) otopljeni su u metanolu te je dodan bakar(II)-acetat (0,05 eq). Reakcijska smjesa je miješana 24 sata na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku te je smjesa pročišćena kolonskom kromatografijom uz diklormetan kao eluens.

**Metoda B:** 4-azidobenzonitril otopljen je u acetonitrilu te je dodan odgovarajući terminalni alkin (**1 – 10**) Potom je dodan natrijev askorbat (0,4 eq) i  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (0,1 eq). Smjesa je miješana 48 sati na sobnoj temperaturi. Otapalo je upareno pri sniženom tlaku nakon čega je ostatak pročišćen kromatografijom na koloni uz čisti diklormetan kao eluens.

#### 4-{[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metilamino}benzonitril (**12**)

**Metoda A:** Spoj **12** je dobiven iz spoja **11** (396,0 mg; 2,75 mmol) i spoja **1** (428,0 mg; 2,75 mmol) u metanolu (30,0 mL). Nakon kromatografije na koloni uz eluens diklormetan:metanol = 100:1 dobiven je bijeli prah spoja **12** (306,7 mg; 37,3%).  $T_f = 247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **12** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **1** (107,00 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (1,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **12** (151,0 mg; 73,0%).  $T_f = 247\text{--}248\text{ }^\circ\text{C}$ .

#### 4-{[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi}benzonitril (**13**)

**Metoda A:** Spoj **13** dobiven je iz spoja **11** (250,0 mg; 1,74 mmol) i spoja **2** (326,6 mg; 2,08 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **13** (418,0 mg; 79,9%).  $T_f = 207\text{--}210\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **13** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **2** (108,3 mg; 0,69 mmol). Dobiven je bijeli prah spoja **13** (128,5 mg; 61,8 %).  $T_f = 207\text{--}210\text{ }^\circ\text{C}$ .

**4-[[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi]-4a,8a-dihidro-2*H*-kromon-2-on (14)**

**Metoda A:** Spoj **14** dobiven je iz spoja **11** (158,4 mg; 1,10 mmol) i spoja **3** (220,0 mg; 1,10 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **14** (245,2 mg; 71,2 %).  $T_f = 274\text{--}276\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **14** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (1,7 mL) te je dodan spoj **3** (138,0 mg; 0,69 mmol). Dobiven je bijeli prah spoja **14** (33,70 mg; 14,2%).  $T_f = 274\text{--}276\text{ }^\circ\text{C}$ .

**7-[[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi]-4a,8a-dihidro-4*H*-kromen-4-on (15)**

**Metoda A:** Spoj **15** dobiven je iz spoja **11** (187,0 mg; 1,30 mmol) i spoja **4** (260,0 mg; 1,30 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **15** (187,20 mg; 41,8 %).  $T_f = 222\text{--}223\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **15** dobiven je iz spoja **11** (250,0 mg; 1,74 mmol) koji je otopljen u acetonitrilu (7,0 mL) te je dodan spoj **4** (348,0 mg; 1,74 mmol). Dobiven je bijeli prah spoja **15** (405,2 mg; 67,6%).  $T_f = 222\text{--}223\text{ }^\circ\text{C}$ .

**7-[[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi]-4a,8a-dihidro-2*H*-kromen-4-on (16)**

**Metoda A:** Spoj **16** dobiven je iz spoja **11** (163,0 mg; 1,13 mmol) i spoja **5** (226,0 mg; 1,13 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **16** (281,0 mg; 72,3 %).  $T_f = 242\text{--}245\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **16** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **5** (138,0 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL). Ostatak je pročišćen kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan:metanol = 100:1. Dobiven je bijeli prah spoja **16** (122,0 mg; 51,4%).  $T_f = 242\text{--}245\text{ }^\circ\text{C}$ .

**2-cijano-8-{[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi}kinolin (17)**

**Metoda A:** Spoj **17** dobiven je iz spoja **11** (187,0 mg; 1,30 mmol) i spoja **6** (270,0 mg; 1,30 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **17** (260,0 mg; 56,9 %).  $T_f = 263\text{--}265\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **17** dobiven je iz spoja **11** (250,0 mg; 1,74 mmol) i spoja **6** (361,9 mg; 1,74 mmol) u acetonitrilu (7,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **17** (46,4 mg; 7,6%).  $T_f = 263\text{--}265\text{ }^\circ\text{C}$ .

**8-{[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metilamino}kinolin (18)**

**Metoda A:** Spoj **18** dobiven je iz spoja **11** (208,8 mg; 1,45 mmol) i spoj **7** (316,2 mg; 1,74 mmol) u metanolu (20,0 mL). Otapalo je upareno pri sniženom tlaku, a ostatak pročišćen kromatografijom na koloni uz eluens diklormetan:metanol = 100:1. Dobiveni su žuti kristali spoja **18** (269,1 mg; 59,6%).  $T_f = 196\text{--}198\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **18** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **7** (125,7 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL). Dobiveni su žuti kristali spoja **18** (139,8 mg; 62,1%).  $T_f = 196\text{--}198\text{ }^\circ\text{C}$ .

**8-{[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi}kinolin (19)**

**Metoda A:** Spoj **19** dobiven je iz spoja **11** (353,0 mg; 2,45 mmol) i spoja **8** (538,3 mg; 2,94 mmol) u metanolu (15,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **19** (654,7 mg; 81,6%).  $T_f = 158\text{--}162\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **19** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **8** (126,0 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (3,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **19** (146,5 mg; 64,9%).  $T_f = 158\text{--}162\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 5-cijano-1-[[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metilamino]-1*H*-indol (**20**)

**Metoda A:** Spoj **20** je dobiven iz spoja **11** (250,0 mg; 1,74 mmol) i spoja **9** (313,2 mg; 1,74 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **20** (513,0 mg; 90,9%).  $T_f = 215\text{--}217\text{ }^\circ\text{C}$ .

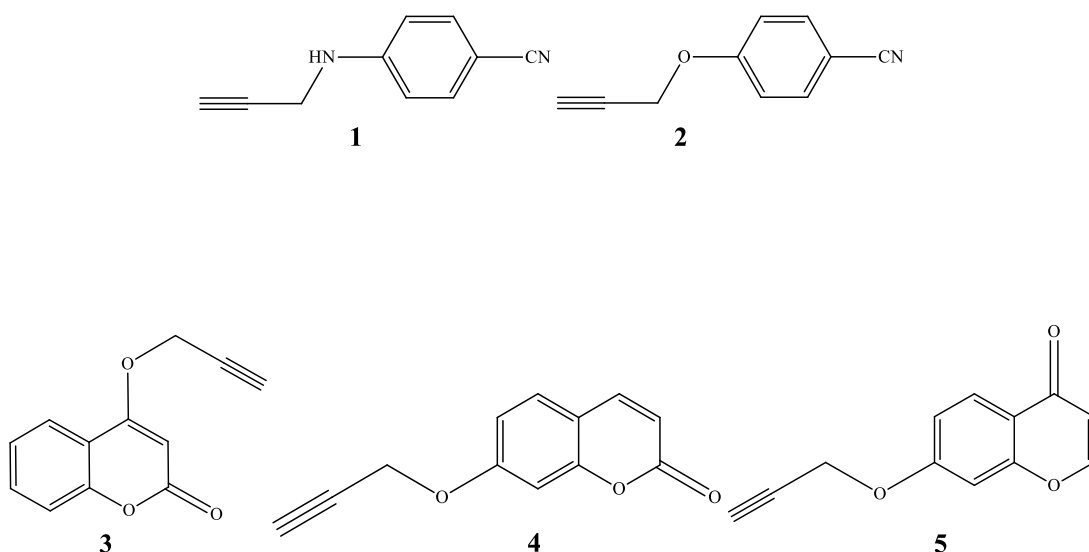
**Metoda B:** Spoj **20** dobiven je iz spoja **11** (100,0 mg; 0,69 mmol) i spoja **9** (124,2 mg; 0,69 mmol) u acetonitrilu (2,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **20** (161,1 mg; 72,3%).  $T_f = 215\text{--}217\text{ }^\circ\text{C}$ .

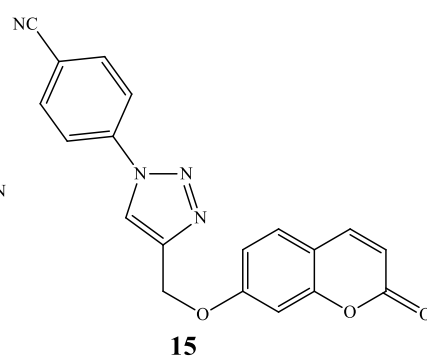
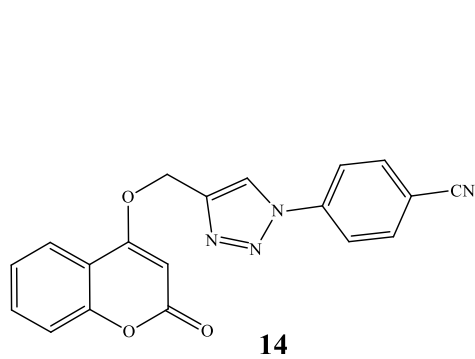
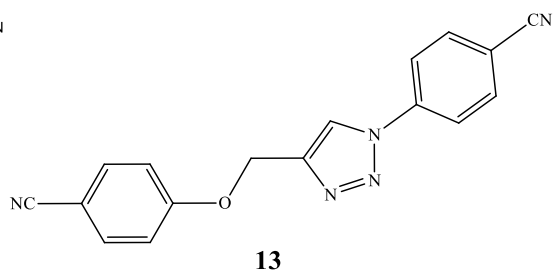
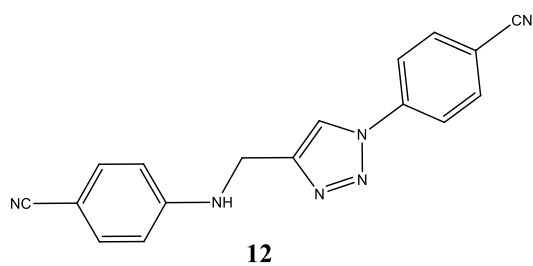
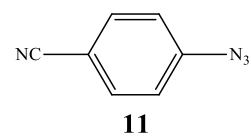
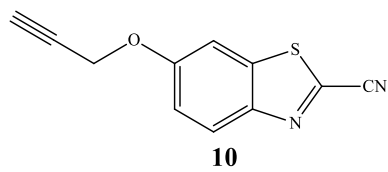
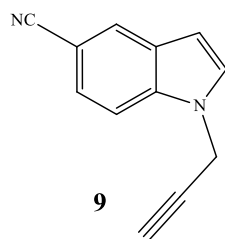
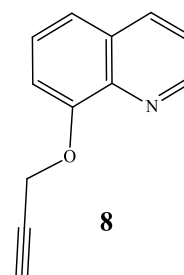
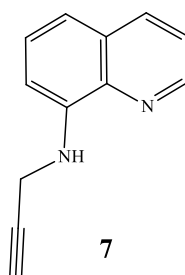
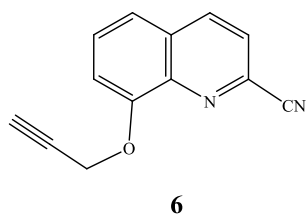
### 2-cijano-5-[[1-(4-cijanofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metiloksi}benzotiazol (**21**)

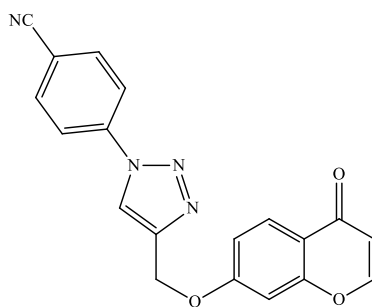
**Metoda A:** Spoj **21** dobiven je iz spoja **11** (149,8 mg; 1,04 mmol) i spoja **10** (262,0 mg; 1,25 mmol) u metanolu (20,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **21** (251,0 mg; 67,3%).  $T_f = 251\text{--}254\text{ }^\circ\text{C}$ .

**Metoda B:** Spoj **21** dobiven je iz spoja **11** (203,2 mg; 1,41 mmol) i spoja **10** (302,0 mg; 1,41 mmol) u acetonitrilu (7,0 mL). Dobiven je bijeli prah spoja **21** (44,0 mg; 8,7 %).  $T_f = 251\text{--}254\text{ }^\circ\text{C}$ .

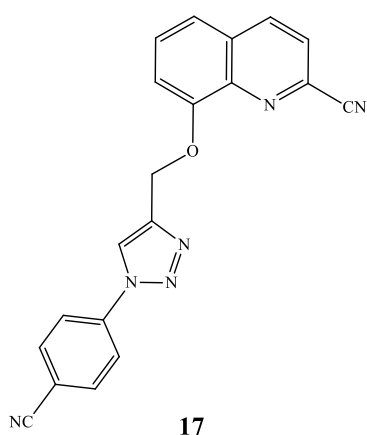
## 3.3. PREGLED SINTETIZIRANIH SPOJEVA



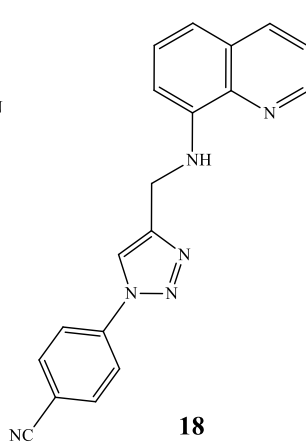




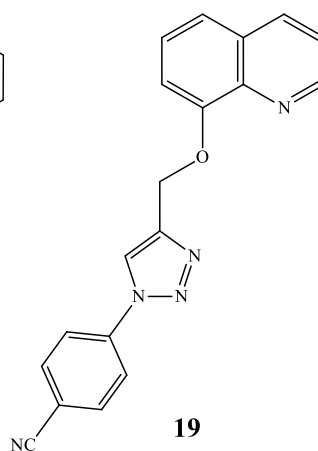
16



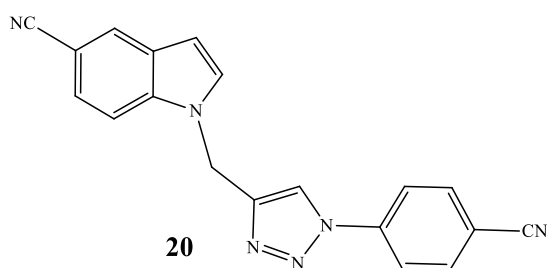
17



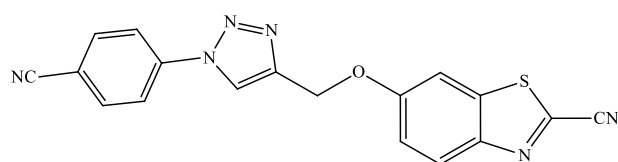
18



19



20



21

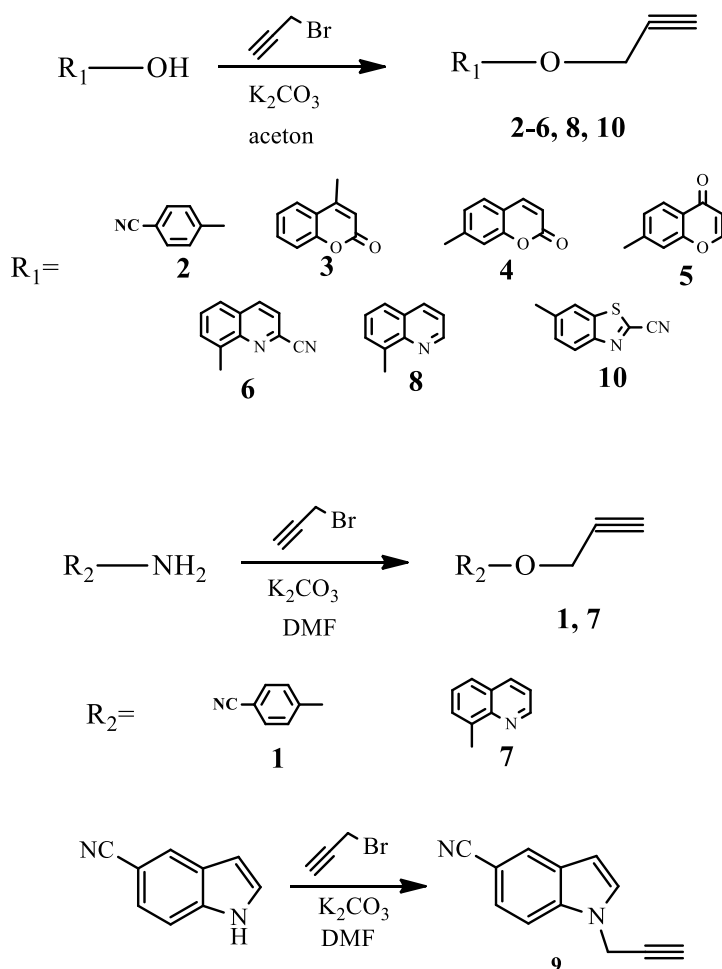


## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. SINTEZA SPOJEVA

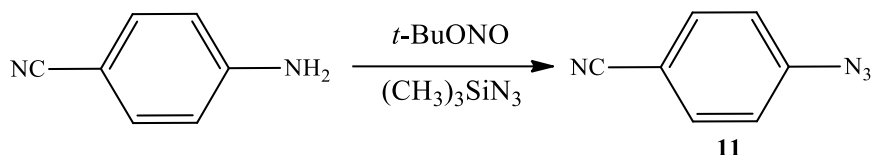
Cilj ovog rada je sinteza potencijalno biološki aktivnih konjugata cijano suptituiranih heterocikličkih derivata 1,2,3-triazola bakar kataliziranom 1,3-dipolarnom cikloadicijom (CuAAC). Prije sinteze samih ciljanih spojeva, pripremljeni su odgovarajući terminalni alkini i azido prekursor.

Alkinilni derivati heterocikla (benzonitrila, kumarina, kromona, kinolina, indola i benzotiazola) (**1–10**) dobiveni su alkiliranjem s propargil-bromidom uz prisustvo  $K_2CO_3$  kao baze (shema 3.). *N*-alkiliranja provedena su u dimetilformamidu (DMF) na  $80^\circ C$ , dok je za reakcije *O*-alkiliranja kao otapalo korišten aceton, te su provedene na temperaturi refluksa.



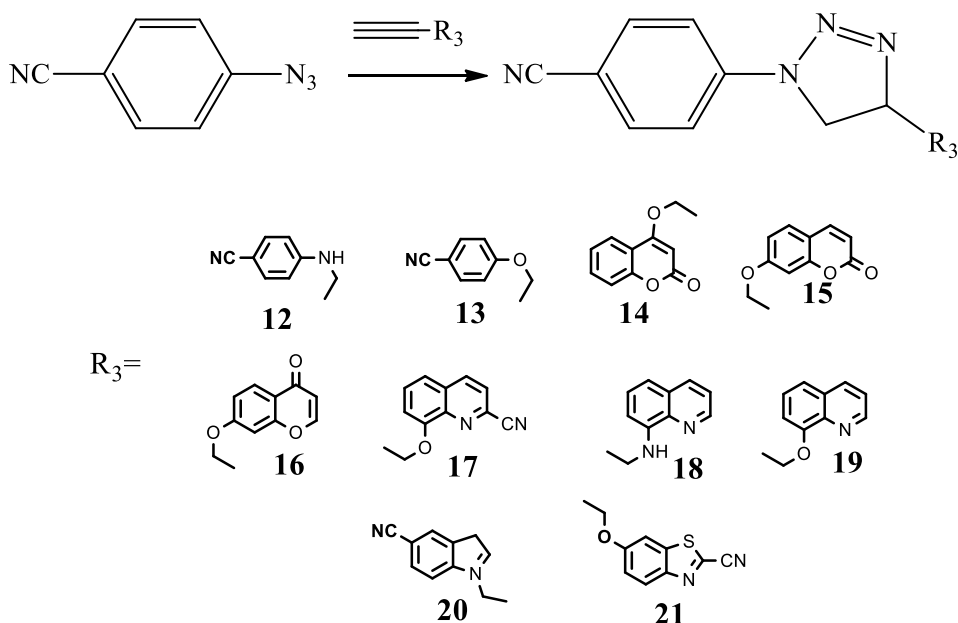
**Shema 3.** Sintaza alkinilnih derivata heterocikla (**1–10**)

4-Azidobenzonitril (**11**), potreban za sintezu 1,2,3-triazolnih derivata, sintetiziran je iz amino derivata benzonitrila. Reakcija diazotacije provedena je u acetonitrilu s *tert*-butilnitritom i azidotrimetilsilanom, uz iskorištenje reakcije od 89,3%.



**Shema 4.** Sinteza 4-azidobenzonitrila (**11**)

„Klik“ reakcijama azido prekursora **11** i odgovarajućih alkinilnih derivata **1–10** sintetizirani su ciljani spojevi **12–21** (shema 5). Ovim sintetskim putem, točnije 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina, je u strukturu uveden 1,2,3-triazolni prsten. Provedene reakcije su katalizirane bakrom, stoga su kao produkti dobiveni isključivo 1,4-disupstituirani regioizomeri.



**Shema 5.** Sinteza konjugata aromatskih nitrila i heterocikla povezani 1,2,3-triazolnom poveznicom

Reakcije su provedene na sobnoj temperaturi, a kao izvor Cu(I) iona primijenjene su Cu(II) soli: CuSO<sub>4</sub> x 5H<sub>2</sub>O uz Na-askorbat kao reduzens, te Cu(II)-acetat u metanolu. Bolje iskorištenje dale su reakcije s Cu(II)-acetatom, što je vidljivo u Tablici 1.

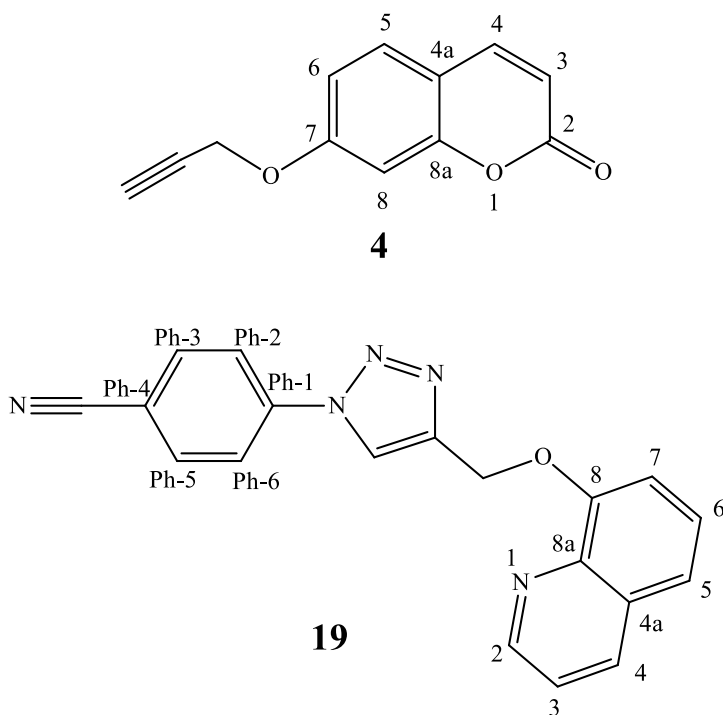
**Tablica 1.** Iskorištenja u reakcijama ovisno o katalizatoru

Spoj	Cu(II)-acetat / %	CuSO <sub>4</sub> x 5H <sub>2</sub> O / %
<b>12</b>	37,3	73,0
<b>13</b>	79,9	61,8
<b>14</b>	71,2	14,2
<b>15</b>	41,8	67,6
<b>16</b>	72,3	51,4
<b>17</b>	56,9	7,6
<b>18</b>	59,6	62,1
<b>19</b>	81,6	64,9
<b>20</b>	90,9	72,3
<b>21</b>	67,3	8,7

Spojevima **1–21** ispitat će se antibiotska i antitumorsko djelovanje.

#### 4.2. ANALIZA <sup>1</sup>H- I <sup>13</sup>C-NMR SPEKTARA

Analiza spektara provedena je na osnovu veličine kemijskog pomaka, intenziteta signala i multipliciteta sprege spin-spin između jezgara H-H. Kemijski pomaci i konstante sprege u spektrima <sup>1</sup>H NMR za spojeve **1–11** prikazani su u tablici 2, a za spojeve **12–21** u tablici 3. U tablici 4 prikazani su kemijski pomaci u spektrima <sup>13</sup>C NMR za spojeve **1–11**, dok su u tablici 5 navedeni kemijski pomaci u spektru <sup>13</sup>C NMR za spojeve **12–21**.



**Tablica 2.** Kemijski pomaci  $\delta$  (ppm) i konstante sprega (J/Hz) u spektrima  $^1\text{H}$  NMR za spojeve **1–11**.<sup>a</sup>

	<b>1<sup>b</sup></b>	<b>2<sup>c</sup></b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7<sup>d</sup></b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>CH<sub>2</sub></b>	3,95 (dd, 2H) J = 5,9; 2,4	4,94 (d, 2H) J = 2,3	5,11 (d, 2H) J = 2,3	4,93 (d, 2H) J = 2,3	4,98 (d, 2H) J = 2,4	5,10 (d, 2H) J = 2,3	4,14 (dd, 2H) J = 6,3; 2,4	5,04 (d, 2H) J = 2,3	5,19 (d, 2H) J = 2,5	4,95 (d, 2H) J = 2,4
<b>CH</b>	3,14 (t, 1H) J = 2,4	3,66 (t, 1H) J = 2,3	3,82 (t, 1H) J = 2,3	3,66 (t, 1H) J = 2,3	3,66 (t, 1H) J = 2,3	3,65 (t, 1H) J = 2,3	3,07 (t, 1H) J = 2,4	3,63 (t, 1H) J = 2,3	3,44 (t, 1H) J = 2,4	3,66 (t, 1H) J = 2,4
<b>H-2</b>	-	-	-	-	7,69 (d; 1H) J = 8,9	-	8,75 (dd, 1H) J = 4,2; 1,7	8,86 (dd, 1H) J = 4,1; 1,7	7,54 (dd, 1H) J = 8,5; 1,4	-
<b>H-3</b>	-	-	5,97 (s, 1H)	6,32 (d, 1H) J = 9,5	6,28 (d, 1H) J = 6,0	8,05 (d, 1H) J = 8,4	7,41 (t, 1H) J = 7,9	7,54 – 7,57 (m, 3H)	6,64 (d, 1H) J = 3,0	-
<b>H-4</b>	-	-	-	8,00 (d, 1H) J = 9,5	-	8,62 (d, 1H) J = 8,5	7,51 (dd, 1H) J = 8,3; 4,2	8,34 (dd, 1H) J = 8,3; 1,6	7,62 (d, 1H) J = 3,2	7,94 (dd, 1H) J = 2,5
<b>H-5</b>	-	-	7,80 (dd, 1H) J = 7,9; 1,4	7,66 (d, 1H) J = 8,6	8,23 (d, 1H) J = 6,0	7,69 (d, 1H) J = 7,5	7,15 (dd, 1H) J = 8,2; 0,9	7,54 – 7,57 (m, 3H)	-	-
<b>H-6</b>	-	-	7,38 (t, 1H) J = 7,6	6,99 (dd, 1H) J = 8,6; 2,4	7,10 (dd, 1H) J = 2,4; 8,9	7,75 (t, 1H) J = 8,0	6,78 – 6,84 (m, 2H)	-	7,72 (d, 1H) J = 8,5	7,38 (dd, 1H) J = 9,1; 2,6
<b>H-7</b>	-	-	7,66 – 7,69 (m, 1H)	-	-	7,44 (d, 1H) J = 7,7	8,23 (dd, 1H) J = 8,3; 1,6	7,29 (dd, 1H) J = 7,5; 1,2	8,12 (d, 1H) J = 0,8	8,18 (d, 1H) J = 9,1
<b>H-8</b>	-	-	7,42 (d, 1H) J = 8,3	7,05 (d, 1H) J = 2,3	7,20 (d, 1H) J = 2,4	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> s, singlet; d, dublet; t, triplet; m, multiplicitet. Signali za spoj **11**: Ph-2, Ph-6: 7,39 ppm – 7,85 ppm (m, 2H); Ph-3, Ph-5: 7,28 ppm – 7,33 ppm (m, 2H)

<sup>b</sup> Pomaci za Ph-2, Ph-6: 7,51 ppm (d, 2H, J = 8,8); Ph-3, Ph-5: 6,70 ppm (d, 2H, J = 8,8), NH 7,02 ppm (t, 1H, J = 5,7)

<sup>c</sup> Pomaci za Ph-2, Ph-6: 7,77 ppm – 7,84 ppm (m, 2H); Ph-3, Ph-5: 7,13 ppm – 7,18 ppm (m, 2H)

<sup>d</sup> Pomaci za NH 6,78 ppm – 6,84 ppm (m, 2H)

**Tablica 3.** Kemijski pomaci  $\delta$  (ppm) i konstante sprega (J/Hz) u spektrima  $^1\text{H}$  NMR za spojeve **12–21**.

	<b>12<sup>b</sup></b>	<b>13<sup>c</sup></b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18<sup>d</sup></b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
<b>Ph</b>	8,12 (q, 4H) J = 9,0	8,15 (dd, 4H) J = 29,0; 8,8	8,17 (dd, 4H) J = 43,7; 8,4	8,15 (td, 4H) J = 8,9; 2,0	8,15 (q, 4H) J = 8,9	8,15 (dd, 4H) J = 21,8; 8,9	8,11 (dd, 4H) J = 24,2; 8,9	8,16 (dd, 4H) J = 23,9; 8,9	8,11 (m, 5H)	8,07-8,14 (m, 6H)
<b>CH<sub>2</sub></b>	4,48 (d, 1H) J = 5,7	5,39 (s, 2H)	5,56 (s, 2H)	5,39 (s, 2H)	5,44 (s, 2H)	5,54 (s, 2H)	4,69 (d, 2H) J = 6,0	5,47 (s, 2H)	5,68 (s, 2H)	5,41 (s, 2H)
<b>CH-triaz</b>	8,90 (s, 1H)	9,15 (s, 1H)	9,23 (s, 1H)	9,16 (s, 1H)	9,17 (s, 1H)	9,21 (s, 1H)	8,90 (s, 1H)	9,19 (s, 1H)	8,97 (s, 1H)	9,17 (s, 1H)
<b>H-2</b>	-	-	-	-	8,25 (d, 1H) J = 6,0	-	8,76 (dd, 1H) j = 8,3; 4,2	8,84 (dd, 1H) J = 4,1; 1,7	7,72 (d, 1H) J = 3,2	-
<b>H-3</b>	-	-	6,21 (s, 1H)	6,32 (d, 1H) J = 9,5	6,29 (d, 1H) J = 6,0	8,05 (d, 1H) J = 8,5	7,51 (dd, 1H) J = 8,3; 4,2		6,66 (d, 1H) J = 3,2	-
<b>H-4</b>	-	-	-	7,67 (d, 1H) J = 8,7	-	8,62 (d, 1H) J = 8,5	7,11 (d, 1H) J = 8,2	7,53 – 7,57 (m, 3H)	7,52 (dd, 1H) J = 8,6; 1,5	8,07-8,14 (m, 6H)
<b>H-5</b>	-	-	7,85 (d, 1H) J = 7,8	8,01 (d, 1H) J = 9,5	7,97 (d, 1H) J = 8,9		6,80 (d, 1H) J = 7,6		-	-
<b>H-6</b>	-	-	7,36 (t, 1H) J = 7,6	7,06 (dd, 1H) J = 8,6; 2,4	7,16 (dd, 1H) J = 8,9; 2,4	7,61-7,79 (m, 3H)	7,36 (t, 1H) J = 7,9	7,44 – 7,47 (m, 1H)	7,84 (d, 1H) J = 8,6	7,43 (dd, 1H) J = 9,1 ; 2,5
<b>H-7</b>	-	-	7,67 (t, 1H) J = 7,7	-	-		8,22 (dd, 1H) J = 8,3; 1,6	8,33 (dd, 1H) J = 8,3; 1,7	8,11 (m, 5H)	8,07-8,14 (m, 6H)
<b>H-8</b>	-	-	7,42 (d, 1H) J = 8,3	7,20 (d, 1H) J = 2,3	7,38 (d, 1H) J = 2,3	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> s,singlet; d,dublet; t,triplet; m,multiplicitet

<sup>b</sup> Pomaci za Ph-2', Ph-6': 7,47 ppm (d, 2H, J = 8,8); Ph-3', Ph-5': 6,75 ppm (d, 2H, J = 8,8); NH 7,26 ppm (t, 1H, J = 5,6)

<sup>c</sup> Pomaci za Ph-2', Ph-6': 7,82 ppm (d, 2H, J = 8,9); Ph-3', Ph-5': 7,27 ppm (d, 2H, J = 8,9)

<sup>d</sup> Pomaci za NH 7,05 ppm (t, 1H, J = 6,0)

**Tablica 4.** Kemijski pomaci  $\delta$  (ppm) u spektrima  $^{13}\text{C}$  NMR za spojeve **1, 2, 4, 5, 7-11**.

	<b>1<sup>a</sup></b>	<b>2<sup>b</sup></b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>Ph -2</b>	133,78	134,14	-	-	-	-	-	-	134,06
<b>Ph -6</b>									
<b>Ph -3</b>	113,00	115,90	-	-	-	-	-	-	120,19
<b>Ph -5</b>									
<b>CH<sub>2</sub></b>	31,88	55,84	56,57	56,72	32,40	56,21	35,84	56,71	-
<b>C-CH</b>	81,46	78,92	79,38	79,54	82,28	79,18	79,13	79,41	-
<b>CH</b>	73,94	78,35	78,97	78,80	73,41	78,42	76,50	78,98	-
<b>C-CN</b>	120,88	118,93	-	-	-	-	120,97	114,01	118,51
<b>C-1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	107,14
<b>C-2</b>	-	-	160,67	157,02	147,62	149,15	131,52	137,78	-
<b>C-3</b>	-	-	113,44	115,46	122,20	121,88	102,91	-	-
<b>C-3a</b>	-	-	-	-	-	-	128,55	134,78	-
<b>C-4</b>	-	-	144,69	176,10	136,46	135,83	126,55	106,56	144,60
<b>C-4a</b>	-	-	-	119,01	128,67	129,05	-	-	-
<b>C-5</b>	-	-	129,98	126,96	106,02	120,54	102,13	158,15	-
<b>C-6</b>	-	-	113,34	112,68	128,01	126,52	124,60	119,16	-
<b>C-7</b>	-	-	160,63	161,98	114,70	110,70	111,89	125,85	-
<b>C-7a</b>	-	-	-	-	-	-	137,50	147,07	-
<b>C-8</b>	-	-	102,25	102,55	143,99	152,84	-	-	-
<b>C-8a</b>	-	-	155,59	157,94	138,16	139,75	-	-	-

<sup>a</sup> Pomaci za Ph-1: 97,28 ppm; Ph-4: 151,74 ppm

<sup>b</sup> Pomaci za Ph-1: 103,56 ppm; Ph-4: 160,56 ppm

**Tablica 5.** Kemijski pomaci  $\delta$  (ppm) u spektrima  $^{13}\text{C}$  NMR za spojeve **12–21**.

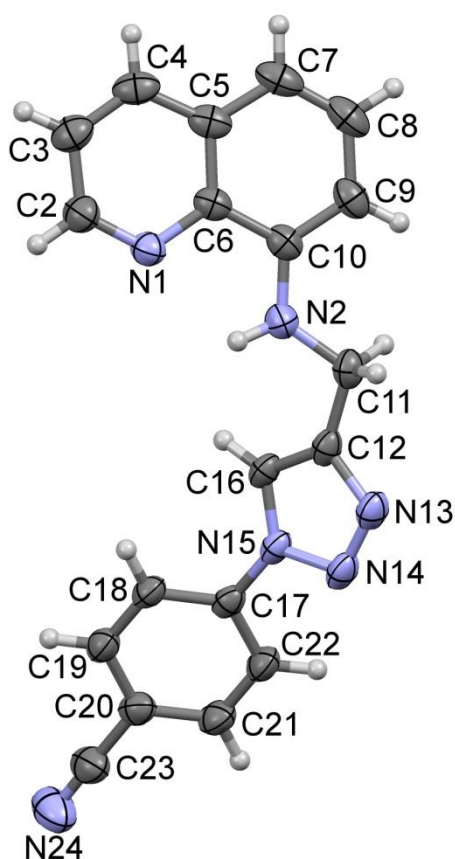
	<b>12<sup>a</sup></b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>
<b>Ph -1</b>	146,76	139,87	139,88	139,39	139,89	140,05	139,54	140,22	137,69	139,91
<b>Ph -2</b> <b>Ph -6</b>	120,82	121,11	121,18	120,58	121,12	121,15	120,36	121,07	121,03	121,12
<b>Ph -3</b> <b>Ph -5</b>	134,78	134,79	134,79	134,29	134,79	134,77	134,21	134,80	134,72	134,80
<b>Ph -4</b>	111,44	111,70	111,76	112,71	111,70	111,67	110,85	111,64	111,59	111,70
<b>CH<sub>2</sub></b>	38,12	61,74	63,19	61,47	62,14	62,15	38,26	62,16	41,31	62,16
<b>CH-triazol</b>	122,01	123,90	124,06	123,42	123,96	124,23	121,29	123,96	131,92	123,94
<b>C-triazol</b>	139,96	144,08	143,28	143,62	144,02	144,23	144,91	144,75	145,07	146,96
<b>CN</b>	120,94 118,57	119,51 118,54	118,54	118,06	118,88	118,55 118,23	118,08	118,56	118,52	114,04 118,54
<b>C-1</b>	-	103,82	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>C-2</b>	-	134,87	161,97	160,92	157,05	131,92	147,04	149,53	126,54	137,97
<b>C-3</b>	-	116,33	92,01	112,88	115,55	124,83	121,74	122,38	102,85	-
<b>C-3a</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	139,84	133,10
<b>C-4</b>	-	161,78	164,76	144,25	176,13	138,56	135,93	136,31	124,49	106,22
<b>C-4a</b>	-	-	116,94	111,17	118,54	130,33	128,22	129,58	-	-
<b>C-5</b>	-	116,33	123,50	129,55	126,99	120,56	120,36	120,78	101,92	158,90
<b>C-6</b>	-	134,87	124,70	112,78	112,69	130,71	127,65	127,22	122,54	119,33
<b>C-7</b>	-	-	133,36	160,21	162,74	111,98	104,08	110,80	111,99	125,92
<b>C-7a</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	128,52	144,12
<b>C-8</b>	-	-	115,49	101,59	102,38	153,96	143,88	154,20	-	-
<b>C-8a</b>	-	-	153,25	155,26	158,14	139,94	137,56	139,96	-	-

<sup>a</sup> Pomaci za Ph-1: 96,83 ppm; Ph-2, Ph-6: 133,84 ppm; Ph-3, Ph-5: 112,67 ppm; Ph-4: 152,16 ppm



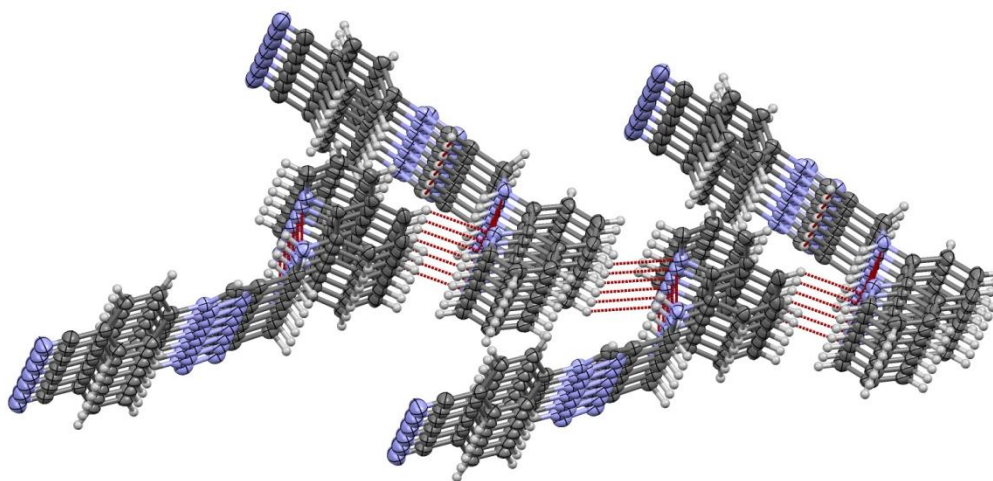
### 4.3. KRISTALOGRAFSKA STRUKTURA SPOJA 18

Kristalna struktura spoja **18** određena je rendgenskom strukturnom analizom, a njegova molekulska struktura prikazana je na slici 17. Spoj **18**, sastoji se od tri ciklička sustava, od kojih je jedan biciklički prsten. Biciklički prsten povezan je sa triazolnim prstenom –NH-CH<sub>2</sub>– vezom. Diedarski kut između usrednjenih ravnina tih dvaju cikličkih sustava iznosi 40,1°. Zanimljivo, kut između triazolnog i fenilnog prstena, koji su izravno povezani, je vrlo sličan i iznosi 31,7°.



Slika 17. Molekulska struktura spoja **18**

Molekule spoja **18** međusobno su povezane trima C–H···N vodikovom vezama, na taj način stvarajući dvo-dimenzijsku mrežu (slika 19.).



**Slika 19.** Dio kristalne strukture spoja **18**, koji prikazuje dvo-dimenzijsku mrežu stvorenu trima C–H...N vodikovom vezama.

## **5. ZAKLJUČCI**

- Regioselektivnom 1,3-dipolarnom cikloadicijom azida i alkina uz Cu(I), kao katalizator, sintetizirani su novi konjugati 1,2,3-triazola i heterocikla **12–21**.
- 4-azidobenzonitril poslužio je kao prekursor u reakciji s odabranim alkinilnim derivatima benzonitrila, kumarina, kinolina, indola i benzotiazola kojom su sintetizirani 1,4-disupstituirani 1,2,3-triazoli.
- U reakcijama u kojima je korišten Cu(II) acetat, kao izvor Cu(I), dobiven je produkt u boljem iskorištenju u odnosu na reakcije uz  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ .
- Strukture priređenih spojeva potvrđene su spektroskopskim metodama  $^1\text{H}$ - i  $^{13}\text{C}$ -NMR. Kristalna struktura konjugata 1,2,3-triazola i kinolina **18** određena je rendgenskom strukturnom analizom,
- Novopripravljenim spojevima odrediti će se antitumorsko i antimikrobno djelovanje.

## **6. LITERATURA**

1. Mintas, M.; Raić-Malić, S.; Raos, N. *Načela dizajniranja lijekova*, Hinus, 2000.
2. Lee, Y.S.; Park, S.M.; Kim, H.M.; Park, S.K.; Lee, K.; Lee, C.W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19** (2009) 4688–4691.
3. Kalenić, S. *Medicus* **9** (2000) 149–153.
4. Thomas, K.D.; Adhikari, A.V.; Shetty, N.S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45** (2010) 3803–3810.
5. Raj, R.; Singh, P.; Singh, P.; Gut, J.; Rosenthal, P.J.; Kumar, V. *European Journal of Medicinal Chemistry* **62** (2013) 590–596.
6. Maračić, S.; Gazivoda Kraljević, T.; Čipčić Paljetak, H.; Perić, M.; Matijašić, M.; Verbanac, D.; Cetina, M.; Raić-Malić, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **23** (2015) 7448–7463.
7. Shi, Y.; Zhou, C.H. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **21** (2011) 956–960.
8. Zhang, W.; Li, Z.; Zhou, M.; Wu, F.; Hou, X.; Luo, H.; Liu, H.; Han, X.; Yan, G.; Ding, Z.; Li, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **24** (2014) 799–807.
9. Dubey, R.K.; Dixit, P.; Arya, S. *International Journal of Innovative Research in Science, Engineering and Technology* **3** (2014) 8141–8148.
10. Keri, R.S.; Budagumpi, S.; Pai, R.K.; Balakrishna, R.G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **78** (2014) 340–374.
11. Lešin, J.; Zlopaša, G.; Plavec, A.; Aleksandrova-Stanojević, A.; Vujić, G. *Medicus* Vol. **17**, (2008) 143–148.
12. Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M.R.; Ali, M.R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2015) 871–910.
13. De O. Freitas, L.B.; Borgati, T.F.; de Freitas, R.P.; Ruiz, A.L.T.G.; Marchetti, G.M.; de Carvalho, J.E.; da Cunha, E.F.F.; Ramalho, T.C.; Alves, R.B. *European Journal of Medicinal Chemistry* **84**(2014) 595–604.
14. Kategaonkar, A.H.; Shinde, P.V.; Kategonkar, A.H.; Pasale, S.K.; Shingate, B.B.; Shingare, M.S. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**(2010) 3142–3146.

15. Song, J.U.; Jang, J.W.; Kim, T.H.; Park, H.; Park, W.S.; Jung, S.H.; Kim, G.T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **3** (2016) 950–954.
16. Behbehani, H.; Ibrahim, H.M.; Makhseed, S.; Mahmoud, H. *European Journal of Medicinal Chemistry* **46** (2011) 1813–1820.
17. Singh, M.K.; Tilak, R.; Nath, G.; Awasthi, S.K.; Agarwal, A. *European Journal of Medicinal Chemistry* **63** (2013) 635–644.
18. <http://biologija.com.hr/modules/AMS/article.php?storyid=494>
19. Moses, J.E.; Moorhouse, A.D. *Chemical Society Reviews* **36** (2007) 1249–1252.
20. Raić-Malić, S.; Meščić, A. *Current Medicinal Chemistry* **22** (2015) 1462–1499.
21. Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. *Angewandte Chemie International Edition* **40** (2001) 2004–2021.
22. Agalave, S.G.; Maujan, S.R.; Pore, V.S. *Chemistry- An Asian Journal* **6** (2011) 2696–2718.
23. Kamijo, S.; Jin, T.; Huo, Z.; Yamamoto, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **69** (2004) 2386–2393.
24. Duan, Y.C.; Ma, Y.C.; Zhang, E.; Shi, X.J.; Wang, M.M.; Ye, X.W.; Liu, H.M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **62** (2013) 11–19.
25. Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. *Chemische Berichte* **100** (1967) 2494–2507.
26. Kolb, H.C.; Sharpless, K.B. *Drug Discovery Today* **24** (2003) 1128–1137.
27. Lutz, J.-F.; Zarafshani, Z. *Advanced Drug Delivery Reviews* **60** (2008) 958–970.
28. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *Journal of the American Chemical Society* **127** (2005) 210–216.
29. Dog, A.; Durmaz, H.; Kirmizi, V.; Hizal, G.; Tunca, V. *Polymer Chemistry* **1** (2010) 621–623.
30. Maity, D.; Govindaraju, T. *Chemical Communications* **48** (2012) 1039–1041.
31. Barral, K.; Moorhouse, A.D.; Moses, J.E. *Organic Letters* **9** (2007) 1809–1811.

## **7. ŽIVOTOPIS**



Moje ime je Marko Krklec, rođen sam 4. travnja 1994. u Zagrebu. Osnovnu školu završio sam u Humu na Sutli, a potom sam upisao Srednju školu Pregrada, smjer Farmaceutski tehničar. Maturirao sam 2013. s odličnim uspjehom te sam iste godine upisao Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, smjer Primijenjena kemija. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja odradio sam stručnu praksu u Plivi, R&D Analitika. Od rujna 2015. volontiram na znanstvenom projektu prof. dr. sc. Silvane Raić Malić vezanom uz sintezu potencijalnih biološki aktivnih spojeva.

Sudjelovanje na znanstvenom skupu:

1. Krklec, M., Maračić, S., Raić Malić, S., SINTEZA BIOLOŠKI AKTIVNIH KONJUGATA CIJANO-SUPSTITUIRANIH HETEROCIKLA I 1,2,3-TRIAZOLA // XI. Susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 18.-19.2.2015. (poster)